

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1920-1921. — N° 216

Les troubles nerveux de l'acidose non diabétique
en particulier chez l'enfant

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Mai 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph CARNET

Interne des Hôpitaux de Lyon

né à Lyon (Rhône), le 16 septembre 1892



LYON

—
Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR
3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1921

Les troubles nerveux de l'acidose non diabétique

en particulier chez l'enfant

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Mai 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph CARNET

Interne des Hôpitaux de Lyon

né à Lyon (Rhône), le 16 septembre 1892



LYON

Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR
3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. LÉPINE DOYEN
ROQUE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZÈNEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....	FABRE
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie	GULART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	POLICART
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P)
	PIC
	FLORENCE A.

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique.....	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
TIEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY	FLORENCE G.	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOURIQUAND, Président ; WEILL, Assesseur
MM. FLORENCE G. et FAVRE, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

En témoignage d'affection et de gratitude,

A MON PERE, A MA MERE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRERE

A MON BEAU-FRERE

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Qui nous a inspiré l'idée de ce travail
nous a aidé de ses encouragements et
de ses conseils et a bien voulu accep-
ter de présider notre jury de thèse.
Nous le prions de trouver ici l'hom-
mage de notre profonde reconnais-
sance et de notre respectueux atta-
chement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIXIER

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR DURAND

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR MOLLARD

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERARD

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR BERIEL

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARD

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVIC

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR BONNET

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR GALLAVARDIN

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

MÉDECIN DES HÔPITAUX

A MES AMIS DE L'EXTERNAT ET DE L'INTERNAT

INTRODUCTION

L'action comatogène de l'auto intoxication diabétique est connue depuis longtemps des cliniciens. Depuis la magistrale description de Kussmaül, on a peu ajouté au tableau symptomatique du coma acétonémique, terminaison la plus ordinaire du diabète sucré.

Les recherches plus récentes, celles en particulier de Von Jaksch, Magnus Lévy, R. Lépine, Blum, MM. Hugounenq et Morel ont eu surtout pour objet de préciser les modalités pathogéniques de ces accidents nerveux toxiques.

En même temps et par voie de conséquence, on était amené à rapprocher de l'acétonémie diabétique des états morbides très divers, de causes multiples ayant pour symptômes communs la dyspnée, les vomissements, les troubles mentaux, la somnolence et le coma, enfin et surtout l'élimination urinaire de corps cétoniques dont l'acide diacétique est le plus constant et le plus typique. (M. Labbé).

Ainsi s'est dégagée la notion toute moderne d'un *Syndrome d'acidose* et l'on peut définir l'acidose, avec M. Mouriquand (1) un état de l'organisme dans lequel ce-

(1) G. MOURIQUAND : *L'Acidose*. — Revue générale du *Progrès médical*, n° 23, 10 juin 1911.

lui-ci fabrique des substances acides qu'il ne peut oxyder et qu'il élimine.

Dans le cadre de l'acidose, la plupart des auteurs à l'exemple de Marfan rangent aujourd'hui les vomissements cycliques de l'enfance ou vomissements périodiques avec acétonémie. Les nombreux cas publiés depuis le mémoire fondamental de Marfan (Archives de Médecin des enfants, nov. 1901) ont mis en évidence la fréquence relative des phénomènes de dépression nerveuse et la *ressemblance souvent troublante de ce syndrome avec les accidents méningitiques*.

La même remarque s'impose, quoique plus rarement semble-t-il, en ce qui concerne l'acétonémie non diabétique des adultes et nous aurons à en rappeler un exemple typique.

L'étude de ce point de diagnostic médical n'a encore fait, à notre connaissance l'objet d'aucun travail d'ensemble. Son intérêt est augmenté par les recherches toutes d'actualité portant sur la présence d'acétone dans l'urine et le liquide céphalo-rachidien de nombreux sujets atteints d'affections encéphalo-méningées (méningite tuberculuse, méningites purulentes, méningo-encéphalite épidémique).

Des faits cliniques observés par notre maître, M. le Professeur Mouriquand, soit à l'hôpital, soit dans sa clientèle privée montrent l'importance de cette différenciation et servent de point de départ à cette étude. Nous avons pour but de rattacher ces faits à la conception actuelle de l'acidose et de réunir les éléments d'un diagnostic utile dans la pratique médicale.

CHAPITRE PREMIER

LES ÉTATS ACÉTONÉMIQUES

§ 1^{er}. — *Définition et nature chimique des corps cétoniques*

L'acétone ordinaire ou diméthylcétone est un corps de structure relativement simple qui prend naissance dans la distillation pyrogénée d'une foule de substances organiques et en particulier des acétates alcalinoterreux.

Liquide incolore, d'odeur agréable, mobile et très volatile elle présente un point d'ébullition assez bas : + 56°, ce qui explique son élimination possible par l'épithélium alvéolaire.

Sa formule développée : $\text{CH}_3 \text{ CO } \text{CH}_3$ met en lumière la présence du groupement divalent carboxyle — CO — caractéristique du groupe des cétones. La présence de cette substance dans l'urine de certains malades fut signalée d'abord par Petters (1857) et Kaulich (1860).

Ultérieurement, on démontra sa parenté chimique avec les dérivés sulfonés du mercaptan (sulfonal et trional) dont l'effet narcotique sur l'organisme est utilisé en thérapeutique.

L'action hypnagogue de l'acétone ayant paru tout au

moins douteuse, on fut amené à extraire successivement des urines des comateux deux autres produits de complexité moléculaire plus marquée que l'acétone laquelle semble en dériver. Ce sont respectivement :

1° L'acide acétylacétique ou diacétique :



découvert par Gerhardt et étudié par von Jaksch.

2° L'acide bêta oxybutyrique :



dont la connaissance est due aux travaux de Stadelmann et Minkowsky.

Ce dernier corps n'appartient pas à la famille des cétones et se rattache au contraire à la série des acides gras par l'acide butyrique dont il ne diffère que par sa fonction alcool secondaire c'est-à-dire par un atome d'oxygène en plus.

On désigne en pathologie ces trois substances sous le nom de corps cétoniques. Leur parenté chimique est du reste évidente. Une oxydation ménagée permet de passer de l'acide bêta oxybutyrique à l'acide diacétique avec élimination d'eau, ce dernier à son tour se transformant en acétone par perte de



§ 2. — Réactions permettant de déceler les corps cétoniques dans les humeurs de l'organisme

Depuis que l'attention des premiers observateurs fut

attirée par l'odeur particulière de l'haleine et des urines chez les acidotiques, on a découvert de multiples procédés pour identifier et doser l'acétone, l'acide diacétique et l'acide bêta oxybutyrique avec la précision des méthodes de laboratoires. Ceci n'enlève rien, du reste à la valeur clinique du symptôme précédent sur lequel nous aurons à revenir. Mais les recherches chimiques ont permis de détecter des acidoses légères, d'en évaluer l'intensité, et de montrer la présence simultanée des corps cétoniques dans l'urine, le sérum sanguin et le liquide céphalo-rachidien.

Les réactifs de l'acétone sont fort nombreux.

Nous ne retiendrons ici que ceux dont la valeur diagnostique a été confirmée par l'expérience médicale de tous les jours et qui sont les plus employés. (1).

Plusieurs de ces réactifs, en effet, sont plus intéressants au point de vue de la chimie biologique qu'à celui de la clinique. C'est le cas pour celui de Penzoldt, l'aldéhyde benzoïque orthonitrée qui, en présence d'acétone, en solution assez riche (au moins 1 pour 1000) réalise la synthèse de l'indigo.

Citons encore pour mémoire les réactions de Chautard à la fuchisine, celle de Malherba au chlorhydrate de diparaphénylènediamine, celle de l'hydrazone, etc...

I. — La réaction de Denigès est basée sur la formation

(1) Cf H. MAURAN : Contribution à l'étude de l'acétonurie au point de vue clinique (Th. Paris, 1905). — L'acétonurie ; sa valeur séméiologique ; son traitement (Paris, Baillères, 1912).

M. NIVIÈRE : Les corps acétoniques et l'acétonurie (Th. Lyon, 1911).

d'un précipité blanc que donne l'acétone, en présence d'oxyde rouge de mercure en solution sulfurique.

Voici la technique de ce procédé. Pour une partie du liquide à éprouver, on ajoute deux parties du mélange :

Oxyde rouge de mercure.....	5 gr.
Acide sulfurique	30 »
Eau distillée	100 c. c

Après cinq minutes de contact et filtration, on ajoute un tiers d'eau distillée et on porte au bain-marie bouillant de 1 à 4 minutes. Le liquide incriminé devient laiteux s'il renferme de l'acétone, même en quantité minime (moins de 0 gr. 50 par litre).

II. — La réaction de Lieben : formation d'iodoforme par contact du liquide acétonique avec la liqueur iodo-iodurée, se recommandé par sa grande sensibilité (de l'ordre de 1/500.000. D'autres produits que l'acétone : l'alcool, l'acide lactique, l'acide acétylacétique, la donne, mais à concentration beaucoup plus élevée.

Sa technique primitive a été heureusement modifiée par Mauban (1). Voici, d'après ce dernier auteur la marche à suivre pour rechercher l'acétone dans l'urine d'un malade :

« On mélangera dans un tube à essai 10 c.c. d'urine à 4 ou 5 c. c. de lessive de soude, puis, après avoir attendu que le léger précipité gazeux qui se forme presque toujours se soit dissipé en gagnant la partie supérieure du

(1) H. M. MAUBAN : Loco citato.

mélange, on ajoutera lentement X à XII gouttes de la solution iodo-iodurée de Gram :

Iode métalloïdique.....	1 gr.
Iodure de potassium.....	2 gr.
Eau distillée.....	200 cmc.

en assurant son mélange avec le contenu du tube à essai sur une hauteur de 1 cm. environ. »

Si l'urine renferme de l'acétone, il se produit un précipité blanc-jaunâtre d'iodoforme, sous forme d'un disque opaque à la surface de séparation des liquides : urine additionnée de soude en bas, urine mélangée de réactif iodé en haut. Le précipité se forme immédiatement si l'urine ou le liquide analysé renferme plus de quinze milligrammes d'acétone par litre. Se formant au bout de cinq minutes, il indique encore la présence de deux à cinq milligrammes d'acétone.

Plus tardif, il n'a pas de signification.

L'iodoforme qui prend naissance dans cette réaction peut en outre être caractérisé par son odeur révélatrice et ses cristaux microscopiques.

III₂ — La réaction de Legal, une des plus anciennes; utilise une réaction colorée que donne le nitroprussiate de soude en solution acéto-ammoniacale et en présence d'acétone.

Parmi les multiples techniques proposées, celle de MM. Imbert et Bonnamour (1) paraît actuellement la meilleur.

(1) IMBERT et BONNAMOUR : Communication à la Société de Biologie, 30 juillet 1909.

Le liquide à essayer, après filtration, s'il y a lieu, est mélangé de 1/10 en volume de réactif suivant :

Acide acétique glacial	} à 10 gr.
Solution de nitroprussiate de soude	

Cette solution, en flacon bouché même au liège, et coloré, se conserve pendant plusieurs mois.

Après avoir mis 15 c. c. d'urine ou de tout autre liquide à analyser dans un tube à essai, on ajoute vingt gouttes de réactif et on mélange doucement. Puis on fait glisser à la surface du mélange, en inclinant le tube quelques gouttes d'ammoniaque à 22° Baumé. La présence d'acétone, à partir de 1/2.000 fait apparaître un disque bleu violacé à la surface de séparation des liquides. Ce disque est d'autant plus coloré et épais que la teneur en acétone du liquide analysé est plus grande.

Ce procédé paraît avoir une supériorité marquée sur le précédent, résidant d'abord en ceci qu'il est nettement spécifique de l'acétone et permet de ne pas la confondre avec d'autres éléments anormaux, notamment avec l'acide diacétique, dont nous allons avoir à nous occuper. Ensuite, dans l'analyse des urines en particulier, sa moins grande sensibilité semble un avantage en pratique, des traces d'acétone, décelables par Lieben pouvant exister en dehors des états pathologiques (1).

La recherche de l'acide diacétique se fait par la réaction de Gerhardt, la première en date et certainement la

(1) MARFAN, dans un article récent (Arch. méd. des enfants, janvier 1921), conseille de pratiquer la recherche de l'acétone de préférence dans l'urine distillée.

plus intéressante pour le diagnostic et le contrôle journalier de l'acidose. L'addition de quelques gouttes de perchlorure de fer au liquide à analyser communique à celui-ci une belle coloration rouge vin de Porto s'il renferme de l'acide diacétique.

Dans le procédé classique, ce liquide étant placé dans un verre à expérience, on incline ce dernier et on fait couler le long de sa paroi le chlorure ferrique contenu dans un flacon compte-gouttes. Le réactif descend au fond du verre et, il s'agit d'une urine, comme c'est le cas le plus ordinaire on voit se former au niveau de la zone de séparation des liquides un trouble nuageux blanchâtre. S'il y a de l'acide diacétique la partie inférieure de cette zone nuageuse prend une coloration rouge vineux.

Pour la recherche de la diacéturie, il faut toujours avoir présent à l'esprit ce fait que le perchlorure de fer réagit de la même façon avec les produits salicylés (salicylates de soude et de méthyle, salol, etc...) avec l'antipyrine, la saccharine, l'urotropine. Pour éliminer ces causes d'erreur, il suffit de faire bouillir le mélange urine-réactif. L'ébullition chasse l'acide diacétique et la coloration disparaît. Le virage au rouge Porto donné par les produits chimiques absorbés par le malade sous forme de médicaments ou autrement, est au contraire stable à la chaleur.

MM. Imbert et Bonnamour (1) préconisent une modi-

(1) BONNAMOUR et IMBERT : La recherche en clinique de l'acétone et de l'acide diacétique. *Presse médicale*, 15 février 1913.

fication de technique qui a l'avantage de rendre plus apparente la réaction.

L'urine à analyser est d'abord étendue de quatre volumes d'eau. Dans cette dilution, on verse goutte à goutte une solution de perchlorure de fer étendue au dixième.

L'urine normale donne un précipité nuageux blanc, dû à la présence de faibles quantités d'acétone.

Quand il existe une trace d'acide diacétique $\left\{ \begin{array}{l} 0 \text{ gr. } 10 \\ 1,000 \end{array} \right.$ c'est un précipité noir violet très net qui se forme au contact du réactif.

Cette réaction de Gerhardt ainsi modifiée se recommande par sa facilité d'exécution au lit même du malade et par sa grande sensibilité à l'œil.

On peut également rechercher l'acide diacétique par les procédés de Clifford Mitchell ou d'Ondrejovich.

Le premier consiste à mettre en présence du liquide à analyser à chaud, une solution de Lugol étendue d'eau et additionnée d'acide picrique. Elle doit virer du rouge au jaune si la réaction est positive.

Le second est basé sur la persistance de la coloration rouge que donnent quelques gouttes de teinture d'iode à une solution de bleu de méthylène, à laquelle on mélange un peu du liquide en expérience acidulé par l'acide acétique.

§ 3. — Méthodes de dosage des corps cétoniques

L'acide bêta oxybutyrique ne peut être décelé dans l'urine et les autres liquides organiques par aucune réaction simple, utilisable dans la pratique courante.

On se sert le plus ordinairement de la méthode pola-

rine glycosurique (M. Hugounenq). L'acide bêta oxybutyrique fait dévier à gauche le plan de la lumière polarisée. Ce procédé permet un dosage approximatif. Le polarimètre a été aussi utilisé par M. Hugounenq pour caractériser l'acide bêta oxybutyrique dans le sang à l'état d'éther éthylique.

Il existe des procédés purement chimiques de dosage de l'acide bêta oxybutyrique, ceux de Bergefl, Van Slyke et M. Labbé, Embden et Geelmuyden.

Michiels et Vandermeulen ont imaginé un procédé de dosage de l'acide diacétique et de l'acide bêta oxybutyrique donnant des résultats très approchés. Il est basé sur la distillation et le titrage acidimétrique.

Pour doser l'acétone, on a recours également à la distillation préalable.

Beauvy (1) indique la méthode suivante, d'une exécution facile.

Après addition d'1/10 d'acide chlorhydrique, on distille le liquide soumis à l'analyse. Le premier cinquième du distillat renferme tout l'acétone. Après avoir alcalinisé avec la lessive de soude, on essaye successivement avec la liqueur iodo-iodurée jusqu'à production d'un louche.

Le nombre n de centimètres cubes du produit de la distillation nécessaires pour arriver à ce résultat correspond à 0 gr. 0001 d'acétone.

Ce procédé n'est qu'approximatif et la simplicité de sa technique ne doit pas faire illusion sur les avantages de la méthode.

(1) BEAUVY : Recherches cliniques sur l'acétonurie en dehors du diabète et de la puerpéralité.

Récemment Clognè (1) a fait connaître une méthode due à Shaffer et Kim Marrioth qui permet un dosage global des corps cétoniques et cétoènes existant dans une urine en même temps qu'il montre ce qui revient à chacun de ces corps. Bornons-nous à en indiquer le principe. Il repose sur l'oxydation et la transformation en acétone de tous les corps cétoniques et cétoènes par le bichromate de potasse. L'acétone ainsi formé est ensuite dosé par distillation et essai avec une solution titrée d'iode.

§ 4. — *Indice d'acidose. Recherche de l'ammoniurie*

L'élément fondamental du syndrome d'acidose est, avons-nous dit, la diacéturie et l'on peut appeler « *indice d'acidose* » la quantité pondérale d'acide diacétique éliminée en 24 heures par les urines (Hart).

La réaction de Gerhardt fournit un moyen facile et suffisamment précis pour suivre jour par jour les variations de l'acidose (Gouget). La technique de ce procédé a été donné par Hart (2).

Ether acétique	1 cm ³
Alcool	25 cm ³
Eau distillée	Qs pour 1 litre

On met dans un tube à essai 10 c. c. de cette solution et dans un tube identique une quantité égale de l'urine à examiner.

(1) CLOGNE : *Guide pratique d'analyses biologiques*.

(2) STUARTHART : The acidosis index : a clinical measure of the degree of acidosis (Archives of internal medicine, 15 march 1911).

Dans chaque tube, on ajoute ensuite 1 c. c. d'une solution à parties égales de perchlorure de fer dans l'eau distillée.

Puis, dans le tube renfermant l'urine, on ajoute peu à peu de l'eau jusqu'à égalisation des teintes avec le tube témoin, les deux tubes étant placés sur un fond blanc.

La teneur en acide diacétique par litre d'urine analysée se déduit de la quantité d'eau ainsi ajoutée d'après le tableau suivant :

Eau	{	10 cm^3 = 1 gr.	{	Acide diacétique.
		15 cm^3 = 1 gr. 50		
		20 cm^3 = 2 gr.		
		50 cm^3 = 5 gr.		
		100 cm^3 = 10 gr.		

Cette méthode colorimétrique donne au clinicien le moyen d'apprécier, de façon très suffisamment exacte, le degré d'intensité de l'acidose.

Le titrage acidimétrique de l'urine ne donne que des résultats inconstants et du reste entachés d'erreur puisqu'une partie des acides urinaires se trouve à l'état de sels ammoniacaux.

L'étude quantitative de l'azote urinaire (urée, ammoniacque et amino-acides) offre au contraire un grand intérêt, si l'on admet que ces corps jouent le principal rôle dans la genèse des troubles pathologiques de l'acidose. Les recherches de cet ordre exigent malheureusement un matériel et des opérations assez complexes qui en interdisent l'application dans la clinique courante et la réservent aux laboratoires bien outillés ou spécialisés.

Nous n'insisterons pas sur le dosage de l'urée. Le procédé de l'hypobromite paraît être le plus employé.

Les méthodes d'analyse pondérale de l'azote non uréique ont fait l'objet de travaux assez récents bien exposés dans la thèse très documentée de Lanzenberg (1).

Pour le dosage de l'azote ammoniacale le procédé le meilleur paraît être celui de Folin. Il consiste à déplacer l'ammoniaque de ses sels par un carbonate alcalin, à froid. Les vapeurs ammoniacales, mélangées d'anhydride carbonique, sont reçues dans un flacon contenant un excès d'une solution titrée du 1/10 d'acide sulfurique. Puis on effectue, la réaction achevée, le titrage en retour de l'acide dans lequel on a recueilli l'ammoniaque avec une liqueur alcaline au 1/10.

Pour évaluer la somme azote ammoniacal + azote des acides aminés on emploiera de préférence (M. Labbé) la méthode de Soerensen-Ronchèse.

L'addition de formol à un liquide, tel qu'une urine normale ou pathologique, renfermant des sels ammoniacaux et des acides aminés saturés par des bases diverses, met en liberté dans ces deux groupes de composés la fonction acide, en se transformant en trioxyméthylène, et lui permet d'agir sur la phénolphtaléine.

En saturant avec une liqueur alcaline jusqu'à neutralisation, on obtient quantitativement le chiffre d'ammoniaque entrant dans la composition et des sels ammonia-

(1) LANZENBERG : Ammoniaque et urée. Origiries. Méthodes de dosage. Etude physiopathologique d'un nouveau coefficient urinaire : le coefficient d'acidose (Thèse, Paris, 1912).

eaux et des acides aminés où elle constitue la fonction amine sous forme du radical NH_2 .

L'emploi combiné de ces deux méthodes, ou seulement de la dernière est utile pour une étude scientifique et complète des cas d'acidose.

Elles donnent, avec beaucoup de précision, la composition de l'urine en sels ammoniacaux et acides aminés et permettent de calculer le « coefficient d'imperfection uréogénique », et le « coefficient d'acidose ».

L'étude des réserves alcalines par le procédé d'Adler et Blake, serait enfin, pour Gouget (1), un complément utile de ces réactions biochimiques de l'acidose.

§ 4. — *L'acétonémie pathologique en dehors du diabète en particulier dans les affections nerveuses*

L'application des méthodes d'analyse qualitative ci-dessus étudiées a montré la fréquence de l'acétonurie dans une très grande variété d'états morbides dont la classification est malaisée. On peut cependant admettre, avec Beauvy que, dans la majorité des cas, il s'agit soit d'une affection fébrile, soit d'un état d'autophagie ou de jeune hydrocarboné, soit de lésions de l'appareil digestif. Selon M. Labbé, ces différentes étiologies seraient réductibles à l'unité, en retenant pour cause immédiate du syndrome d'acidose un trouble du métabolisme hépatique. Celui-ci proviendrait tantôt d'une atteinte primitive du foie (toxique ou infectieuse) tantôt du retentisse-

(1) GOUGET : L'acidose et son évaluation clinique. *Presse Méd.*, 17 juin 1911.

ment fonctionnel sur cet organe des altérations du tractus digestif. Plusieurs cas très probants, publiés par cet auteur, militent en faveur de cette opinion (1).

Comby (2) insiste sur la grande banalité du syndrome urinaire de l'acidose qui, extrêmement fréquent dans les états aigus chez les enfants ne pourrait servir ni au diagnostic ni au pronostic.

Il existe d'ailleurs une acido-cétonémie physiologique. Chaque jour l'homme sain élimine 3 à 8 centigr. d'acétone par l'air expiré et une quantité égale d'acétone et d'acide diacétique par l'urine (3). La privation d'aliments totale ou limitée aux hydrates de carbone augmente considérablement ces chiffres (cas des jeûneurs professionnels, Cetti, etc...)

Le dépouillement de la littérature médicale consacrée à ce sujet montre qu'on a trouvé l'acétonurie dans un grand nombre d'affections les plus diverses, mais avec une intensité bien moindre, semble-t-il, que dans l'acidose primitive telle que nous aurons à l'étudier.

Dans presque toutes les affections aiguës des centres nerveux et des méninges, l'acétonurie a été signalée dans bon nombre de cas où on l'a recherchée systématiquement.

C'est dans la méningite tuberculeuse que ce symptôme, dû probablement à l'état fébrile et à une inanition rela-

(1) Cf en particulier, *Presse Méd.*, 5 février 1910, et Soc. méd. des Hôp. de Paris, 30 mai et 5 juillet 1912.

(2) COMBY : Vomissements cycliques chez les enfants. *Arch. méd. des enf.*, 1909.

(3) MARFAN : Les Vomissements périodiques avec acétonémie, Paris 1921, Chap. II, Physiologie pathologique, p. 32.

tive a été surtout étudié. Dans un article récent (1) G. Genoese (de Rome) signale sa présence dans 20 cas sur 23. Les recherches faites à ce sujet à la Charité de Lyon dans le service de M. le Professeur Mouriquand n'ont pas donné les mêmes résultats et l'on n'a pas trouvé d'acétone dans l'urine de quatre méningitiques examinés à ce point de vue. Ces divergences s'expliquent peut-être par des différences de réactif et il nous semble plus sage de ne pas parler d'acétonurie pathologique à moins de 0 gr. 50 par litre (limite de sensibilité du réactif de Legal-Bonnamour). Il est bon de remarquer aussi que l'odeur acétonique de l'haleine est très rare chez les méningitiques, malgré leur état d'inanition dépassant parfois huit jours.

Dans les autres méningites aiguës, cérébro-spinale, pneumococcique, otitique, l'acétonurie a été également signalée. Nous en relatons plus loin deux observations, empruntées aux thèses de Céard (Paris 1904) et de Mlle Goldchtein (Paris 1915). Elles sont transcrites in-extenso à la fin de cet ouvrage.

Dans les maladies mentales à marche aiguë, états confusionnels ou démentiels, mélancolie, délires, l'acétonurie a été aussi souvent noté.

L'épilepsie est, pour l'auteur anglais Shaw (2), une cause fréquente d'acidose avec la confusion mentale. Le sérum de tels malades est nettement hypo-alcalinisé et

(1) G. GENOESE : Sur la fréquence de l'acétone dans le liquide céphalorachidien au cours des méningites tuberculeuses. *La Pediatria* (Naples), n° 10, 15 mai 1920.

(2) SHAW : Valeur de l'acidose dans certains états pathologiques. *B. M. J.*, 22 mai 1920.

l'augmentation pendant la nuit des acides organiques dans le sang pourrait expliquer la fréquence nocturne des crises comitiales.

Dans les encéphalites aiguës et l'encéphalite léthargique, l'acidose a été signalée. Nous en avons recueilli deux observations très intéressantes, l'une de L. Babonneix et G. Blechmann, l'autre de Ch. Mantoux (de Cannes).

Au cours de la dernière guerre, enfin, l'attention a été attirée sur la possibilité de l'apparition d'un syndrome d'acidose dans les états de schock traumatique. Les résultats trouvés sont un peu divergents. Fabre et Clogne, utilisant le procédé de dosage de Shaffer et Kim Marriott, ont trouvé une augmentation à la vérité très faible de l'acétone urinaire (1).

Marquis Clogne et Didier (2) n'ont constaté qu'un certain degré d'hypoalcalinité du sérum, justifiant les injections alcalines préconisées par Wright mais sans présence dans l'urine des produits caractéristiques de l'acidose.

(1) Soc. Biol. 1918.

(2) Soc. Chir., 10 juillet 1918.

CHAPITRE II

PATHOGÉNIE DE L'ACIDOSE

La production à l'intérieur de l'organisme de dérivés imparfaitement oxydés des acides gras semble, avons-nous dit dès le début, caractériser l'acidose.

Pour éclairer le rôle pathologique de ces déchets anormaux de la nutrition humaine, deux questions se posent tout d'abord à l'esprit :

1° De quelle façon les substances acides prennent-elles naissance dans l'économie ? C'est-à-dire :

a) Quelle est la catégorie d'aliments dont le métabolisme vicié aboutit à leur formation ?

b) Par quelle suite de transformation passent les substances alimentaires depuis leur ingestion jusqu'aux excréta découverts par l'analyse chimique dans l'urine ou dans le sang ?

2° Peuvent-elles jouer par elles-mêmes un rôle toxique ou sont-elles simplement les indices, les corps témoins d'une intoxication d'autre nature ?

Ces différentes questions, la dernière surtout, sont très complexes et les résultats trouvés à l'expérimentation ne sont pas toujours en accord avec les constatations cliniques.

§ 1. — *Origine des corps cétoniques*

Nous avons établi plus haut la filiation théorique des corps cétoniques et montré que l'acide diacétique et l'acétone dérivent d'une façon simple de l'acide bêta oxybutyrique. L'acide diacétique second terme de la série se transforme très facilement en acétone par simple oxydation au contact de l'air.

La synthèse approchée de l'acide bêta oxybutyrique a été réalisée par M. Hugounenq, qui a obtenu son aldéhyde l'aldol par condensation de 2 molécules d'aldéhyde acétique.

Dans l'organisme les corps cétoniques ont probablement une double origine.

Les acides gras, premier terme de la digestion des graisses alimentaires, peuvent les produire tout d'abord. Le fait est prouvé par les observations faites chez des inanitiés comme les jeûneurs professionnels.

Magnus Lévy et Satta ont établi que l'acétone et l'acide diacétique apparaissent dans l'urine au bout de deux jours de jeûne complet ou seulement de disette hydrocarbonée. L'autophagie des réserves alimentaires composées surtout du pannicule adipeux est ici évidemment en cause.

Embden a confirmé ces données par une expérience célèbre. Par circulation artificielle dans le foie du chien en état de survie, il constata directement la transformation des graisses et acides gras en acide acétylacétique et acétone.

Enfin, in vitro, Dakin et Wakemann ont montré la

même transformation possible, à partir de l'oxybutyrate de soude en présence d'extrait hépatique.

Chimiquement, on peut concevoir comme suit le processus de formation de ces composés (L. Blum) (1) :

1° Tous les acides gras saturés à nombre pair d'atome de C sont capables de les engendrer par un mécanisme simple. Tel est le cas pour l'acide butyrique (C4, l'acide caprique (C6).

Dans les laboratoires, la réaction d'oxydation se produit sous l'influence de l'eau oxygénée (Dakin).

2° Certains acides gras non saturés semblent pouvoir jouer le même rôle. Ce sont :

a) Les acides à chaîne bifurquée (A. isovalérianique, dérivant directement des acides aminés, leucine et isomères) ;

b) Les acides hydroxyliques : oxybutyrique, oxysovalérianique ;

c) Les acides aromatiques dérivant de la tyrosine, comme l'acide homogentisique.

Aucune preuve expérimentale n'a pu être encore fournie de ces vues théoriques.

Une seconde catégorie non moins importante de *corps cétoènes* est constituée par ces produits nombreux de la désintégration des albuminoïdes qu'on appelle les acides aminés, lencines tyrosine, phénylalanine.

Sous certaines influences mal définies, ils subissent des hydratations et oxydations combinées qui aboutissent à l'élimination d'un atome de carbone sous forme

(1) Rapports au Congrès de Médecine de Lyon 1912.

de CO_2 et d'ammoniaque représentant la fonction aminé NH_2 .

On aboutit ainsi aux acides gras saturés en C_4 , C_6 , etc... puis aux corps cétoniques par le double processus de scission de la chaîne et de bêta oxydation.

En résumé, il semble établi que l'acidose résulte d'un trouble du métabolisme nutritif des graisses et des matières protéiques ayant au niveau du foie son siège le plus fréquent. Ces deux groupes d'aliments peuvent être qualifiés de cétogènes, contrairement aux hydrates de carbone qui sont anticétogènes, c'est-à-dire que leur substitution dans la ration aux précédents atténue le taux quotidien de corps cétoniques excrétés.

Fait capital au point de vue du traitement, les hydrates de carbone, se comportent donc chez les sujets atteints d'acidose comme de véritables contrepoisons.

§ 2. — *Théories de l'acidose*

Nous ne rappellerons que pour mémoire la théorie fermentative ancienne de Kaulisch, aujourd'hui abandonnée en faveur de la théorie d'oxydation (1) que nous venons d'exposer succinctement. Tous les auteurs admettent actuellement cette dernière hypothèse, beaucoup plus plausible en effet et plus en accord avec ce que nous savons sur l'ensemble des phénomènes digestifs.

(1) Cf pour les preuves chimiques de cette théorie : COTTON, *Lyon Médical, Journal de pharmacie et de chimie*, 1^{er} septembre 1903.

Conclusions de l'auteur : par oxydation et distillation, tous les composés ternaires organique peuvent se transformer en acétone.

Mais si le mode de formation des corps cétoniques, dans ses grandes lignes tout au moins, est aujourd'hui à peu près hors de conteste, il n'en est pas de même de leur rôle dans l'intoxication spéciale au cours de laquelle ils apparaissent.

L'acétone a-t-elle dans l'économie une influence vraiment nocive où se comporte-t-elle comme un produit de désassimilation ordinaire ? On est tenté de prendre parti pour la deuxième alternative lorsqu'on voit qu'un sujet sain peut éliminer des quantités, faibles il est vrai, mais indiscutable d'acétone. L'excrétion de quantités plus importantes de corps cétoniques chez les fébricitants et les inanitiés vient encore confirmer ces vues.

L'existence d'une acétonurie normale, physiologique a été très discutée. Von Jaksch affirmait déjà avoir trouvé des quantités appréciables d'acétone chez de nombreux sujets normaux. Les procédés de recherche très sensibles que nous avons précédemment décrits permettent de voir qu'il existe des traces de corps cétoniques dans toute urine. Suivant Clogne, on pourrait en évaluer la dose à 0 gr. 004 par litre et ce même auteur a trouvé le chiffre de 0 gr. 016 pour les corps cétoènes (amino acides et acides gras).

La faible toxicité des corps acétoniques a été démontrée expérimentalement par Desgrez et Saggio (1) (1907). Ces auteurs ont trouvé que 4 gr. 5 d'acétone par kilos de poids étaient nécessaires pour entraîner la mort de l'animal. L'acide diacétique serait environ deux fois plus

(1) DESGREZ et SAGGIO : Sur la nocivité des composés acétoniques. Soc. Biologie 190, tome LX III, p. 288.

toxique et l'acide bêta oxybutyrique environ trois fois plus toxique que l'acétone.

MM. Hugounenq et Sarvonat, reprenant ces expériences, n'ont pu provoquer d'accidents sérieux chez le cobaye par injections sous-cutanées de corps cétoniques en quantités très notables (1).

Cliniquement, on a pu constater qu'il n'existe aucun parallélisme entre le taux des corps cétoniques urinaires et la gravité des accidents nerveux et on peut trouver davantage d'acétone ou d'acide diacétique chez un sujet soumis au jeûne que chez un diabétique comateux. Il semble bon toutefois, dans les cas pathologiques de faire une réserve au sujet du fonctionnement rénal.

On sait quelles sont aujourd'hui les hypothèses généralement adoptées pour expliquer les accidents de l'acidose diabétique. Les corps cétoniques produits d'oxydation déjà avancée, feraient place en partie à des dérivés moins simple du métabolisme des albuminoïdes.

Ce sont les polypeptides de MM. Hugounenq et Morel composés à grosses molécules qui échappent à une analyse détaillée mais viennent augmenter l'importance de l'indosé urinaire. Dans le cas qui nous occupe et pour les acidoses bénignes en général, un pareil trouble de la digestion des trotéiques, facilement concevable dans le diabète à une période avancée, semble assez peu probable.

Il existe, du reste une phase intermédiaire, sur laquelle M. Labbé a insisté dans la thèse de H. Bith (2), et qui

(1) Rapport au Congrès de médecine, Lyon 1912, Coma diabétique.

(2) H. BITH : L'aminocidurie. Thèse, Paris 1913.

se placer logiquement entre l'acétonémie simple et l'intoxication par les polypéptides : c'est l'acido-ammonémie et la mise en circulation dans le sang de sels ammoniacaux dont l'action toxique sur la substance nerveuse est considérable.

Le trouble primordial dans les états pathologiques réunis à juste titre sous la dénomination d'acidose est donc la diminution de l'alcalinité des humeurs due en premier lieu aux acides cétoniques et secondairement aux amino-acides. MM. Devic, Roque et Hugounenq l'ont vérifié en montrant que la toxicité du sérum diminue quand on l'alcalinise avec du bicarbonate de soude.

Pour combattre ce trouble, l'organisme réagit en mettant en liberté le radical basique des amino acides destiné à saturer les acides libres. Cette réaction de défense n'aboutit qu'à aggraver la situation par la formation de sels ammoniacaux que les reins sont impuissants à éliminer en totalité. Il arrive pourtant que le rapport azoturique normalement de 85 ou 86 diminue dans une certaine proportion en même temps que l'urée pendant qu'augmente l'azote non uréique. Renversant en quelque sorte de dernier rapport, Lanzenberg (1) a proposé d'appeler *coefficient d'acidose*, la relation existant entre l'azote non uréique (i. e. azote ammoniacal + azote des acides anuriques) et l'azote total, ou plutôt la somme : azote uréique + azote ammoniacal + azote des acides aminés

(1) LANZENBERG : Ammoniaque épurée. Origines. Coefficient d'acidose. Th. Paris 1912.

Précédemment Maillard (1) et Arthus avaient défini le coefficient d'imperfection uréogénique :

$$\frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote ammoniacal} + \text{azote de l'urée}} = \frac{C}{100}$$

L'étude du coefficient d'acidose, chez l'adulte sain, a montré à Lanzenberg qu'il varie entre 6,15 et 6,30.

Dans l'inanition, chez les fébricitants et dans un grand nombre d'affections chroniques, ce coefficient augmente et atteint le chiffre de 9, 10 et jusqu'à 17.

Deux ordres de faits paraissent établir que les corps cétoniques, l'acide diacétique et surtout l'acétone ne sont pas les agents de l'intoxication, mais simplement des « corps témoins » des « indicateurs toxiques ». A côté des expériences citées plus haut et qui paraissent décisives, on peut apporter à l'appui de cette thèse l'expérience de M. Labbé et Violle. Ces auteurs par injection d'une dose suffisante d'une solution chlorhydrique ont déterminé la mort de l'animal sans produire le coma (2). L'observation clinique prouve en second lieu qu'il n'y a pas proportionnalité entre l'intensité de l'acidose urinaire et sanguine et les accidents nerveux apparaissant chez le malade. Il semble qu'il y ait au contraire au moment de la sédation de ces accidents, une véritable décharge urinaire d'acétone, en attendant que le retour de l'organisme à

(1) MAILLARD : Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore. *Journal de physiologie et pathologie générale*, 1908.

(2) VIOLLE : Recherches expérimentales sur l'acidose. Pathogénie du coma diabétique. Thèse, Paris 1910.

l'état normal permette une oxydation complète des excreta (1).

La cause immédiate de ces états d'acidose a probablement son siège au niveau du foie. On a relevé souvent à l'autopsie des cas d'acidose mortelle des lésions hépatiques accentuées d'origine toxique ou infectieuse. Dans les cas bénins, il semble que tout se ramène à un trouble fonctionnel de la glande viciant le métabolisme digestif. Ce trouble fonctionnel est lui-même secondaire soit à une affection gastrique ou intestinale soit à une intoxication médicamenteuse (anesthésie) ou alimentaire comme dans le jeûne.

La fréquence dans les antécédents héréditaires ou personnels de nos malades des manifestations arthritiques établit enfin un lien de parenté certain, mais obscure entre l'acidose et l'uricémie.

(1) Cf. cidessous Obs. XX.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTHIQUE DES ACCIDENTS NERVEUX DE L'ACIDOSE EN DEHORS DU DIABÈTE. ACIDOSE LÉTHARGIQUE INFANTILE.

Les symptômes d'excitation (délire; convulsions) peuvent s'observer au cours de l'intoxication acétonémique chez l'enfant. Deux cas en sont rapportés par Guérin (1). Nous publions en outre ci-après une observation où les phénomènes convulsifs ont ouvert la scène.

Mais, le plus souvent, c'est la dépression nerveuse, torpeur somnolence ou même coma qui domine et il paraît légitime de donner à cette forme clinique de l'acidose où les troubles nerveux tiennent la première place, le nom de *forme léthargique*.

§ 1. — *Analyse des symptômes*

Il s'agit d'un syndrome, c'est-à-dire d'un ensemble de symptômes, qui peuvent, soit se surajouter à un état in-

(1) GUÉRIN : Contribution à l'étude des vomissements avec acétonémie chez les enfants. Thèse, Paris 1905. Obs. p. 68 (Convulsions) et 85 (délire).

fectieux déjà existant (pneumonie, grippe, typhoïde, etc...) soit apparaître isolément. Ils sont alors le plus souvent consécutifs à une crise de vomissements cycliques. C'est ce dernier cas, où l'acidose nerveuse semble cliniquement primitive que nous prendrons comme type de notre description clinique. L'âge de prédilection est la seconde enfance, surtout de 3 à 8 ans. Les fillettes paraissent un peu plus souvent atteintes que les garçons.

Les circonstances étiologiques minutieusement recherchées dans les commémoratifs, sont presque toujours d'un grand intérêt. On apprend, en général, que l'enfant est de souche manifestement arthritique et il est fréquent de relever chez les ascendants, la goutte, l'obésité, l'asthme dit essentiel ou encore le diabète. Personnellement, le petit malade a pu présenter antérieurement des troubles digestifs à forme d'entérocolité, des accès d'asthme, de la migraine, surtout des crises de vomissements, très impressionnantes pour l'entourage, souvent avec intolérance gastrique absolue et survenant périodiquement à quelques mois d'intervalle.

C'est à la suite d'une crise semblable aux précédentes que s'installent les accidents nerveux, revêtant d'emblée une allure très dramatique pour un observateur non averti. Les vomissements peuvent persister, alimentaires ou aqueux, pouvant présenter l'odeur aigrelette de l'acétone. Ils cessent ordinairement à cette période.

En rapport avec ces vomissements et l'état de dénutrition du malade, la constipation est en général opiniâtre et le malade ne va à la selle que par lavements. Elle peut être dans quelques cas remplacés par de la diarrhée.

Quand le malade conserve assez de lucidité pour répon-

dre à l'interrogatoire, il se plaint assez souvent de la tête. Ce symptôme, d'ailleurs inconstant, ne peut pas toujours être constaté. Il y a loin du reste de la lourdeur de tête assez vague accusée par le sujet à la céphalée grave des méningitiques.

On voit là, ébauché, le *trépied fonctionnel* caractérisant les états méningés. Mais il importe de remarquer que, ou bien ce trépied est boiteux, réduit à un ou deux symptômes, ou bien ces symptômes pris en eux-mêmes sauf peut-être les vomissements, sont vagues et mal caractérisés. Aussi bien n'est-ce jamais sur cette triade classique, isolée, qu'on fait reposer un diagnostic ou même un soupçon de méningite.

Il n'en est pas de même du signe qui fait l'objet principal de ce travail. Il est bien propre à induire en erreur non seulement la famille du malade, mais même le médecin traitant. Nous voulons parler de l'état nerveux dépressif, soit simple abattement, soit prostration ou enfin coma plus ou moins complet.

Parfois, au début surtout, on a noté de l'agitation ou du délire. Des *convulsions*, chez les très jeunes sujets, ont pu ouvrir la scène.

On se trouve, en présence, ordinairement, d'un enfant *somnolent*, couché sur le dos, indifférent à tout ce qui l'entoure. Les membres, en état de résolution musculaire, ne présentent pas de contracture. Le petit malade ne répond pas aux questions qu'on lui pose et réagit peu ou ne réagit pas au pincement. Des intervalles de lucidité s'observent pendant lesquels le malade reconnaît son entourage et parle ou gémit. Le facies n'est pas altéré et on

ne remarque ni attitude catatonique des yeux avec plafonnement du regard, ni photophobie.

La respiration est calme, régulière ou stertoreuse et on ne constate pas en général le type respiratoire particulier décrit par Kussmaül dans le coma acétonémique du diabète.

La température est ou bien normale, ou faiblement élevée. Elle peut cependant monter à 38°, 39° ou davantage, sans cause infectieuse surajoutée. Le pouls est rapide entre 100 et 130. Il se ralentit parfois ou devient irrégulier.

Le ventre est rétracté et durci par contracture des muscles de la paroi abdominale. L'examen de la région hépatique sera toujours fait avec soin, les troubles fonctionnels ou les lésions hépato-biliaires paraissant jouer un rôle important dans l'étiologie de nombreux cas d'acidose.

Il est fréquent de constater une augmentation de volume du foie et une sensibilité à son niveau, diffuse ou localisée au point vésiculaire.

Les urines sont rares et hautes en couleur. La présence d'acétone en excès leur donne parfois, surtout vers la fin de la maladie une odeur éthérée, agréable.

En présence de l'état léthargique, demi-comateux, où est plongé le jeune malade, on étudie en détail la *sémiologie nerveuse* et l'on s'attend à trouver des signes nets d'organicité. Le plus souvent, il n'en est rien. Le signe de Kernig est absent ; la flexion du tronc sur les cuisses se fait facilement et les membres inférieurs sont souples. Les réflexes rotuliens sont normaux et l'excitation de la plante du pied montre qu'il n'y a pas de Babinski. Les pu-

pilles sont égales, parfois légèrement dilatées et réagissent bien aux deux modes.

La raideur de la nuque est mentionnée par quelques observateurs. Elle n'a pas été trouvée dans nos cas personnels. Chez le nourrisson peut exister la tension de la grande fontanelle.

A cause du soupçon méningitique qui se présente en face d'un pareil « accès de sommeil » (Marfan) on pratique, toutes les fois qu'il est possible, la ponction lombaire. Le liquide céphalo-rachidien est limpide, de tension normale ou légèrement hypertendu. L'examen microscopique ne montre qu'une réaction cellulaire insignifiante ou nulle.

On voit que l'examen du système nerveux, pratiqué suivant les règles classiques, ne donne guère que des symptômes négatifs. Aussi bien n'est-ce pas là qu'il faut chercher la clef du diagnostic. Très souvent, en entrant dans la chambre du malade, on est frappé de sentir une odeur particulière aigrelette, éthérée. C'est l'odeur révélatrice de l'acétone. On l'a comparée à celle du chloroforme, des pommes reinettes ; mais il s'ajoute, comme Marfan en fait la remarque, une âcreté spéciale, analogue à celle qui se dégage d'un flacon d'acide acétique.

Lorsque ce caractère est moins marqué, il n'attire pas l'attention au même degré et demande à être recherché. C'est alors en se penchant sur le petit malade qu'on percevra l'odeur forte et aromatique exhalée par l'haleine.

Mais cette odeur pathologique n'est caractéristique de l'acidose pure que lorsqu'elle est intense, pénétrante.

Légère, elle peut être mise sur le compte de l'inanition entraînant un faible dégagement d'acétone ou simplement

des fermentations buccales, qui, chez les malades soumis à une diète prolongée, suffisent à produire un certain degré d'âcreté de l'haleine.

Mis en éveil par la constatation de l'odeur acétonique on achèvera de spécifier le syndrome léthargique en pratiquant, dans l'urine et le liquide céphalo-rachidien, la recherche chimique de l'acétone et de l'acide diacétique.

Le pronostic de la somnolence acétonémique est presque constamment bénin et sa durée est courte. Au bout de trois ou quatre jours ordinairement, une semaine au plus, le réveil survient, plus précoce, plus rapide et plus complet que dans l'encéphalomyélite épidémique. Les cas mortels sont très rares. La terminaison fatale est annoncée par une fièvre vive, des irrégularités respiratoires et la transformation de l'état soporeux en un coma profond. Certains de ces cas, du reste, sont sujets à caution, lorsqu'une relation d'autopsie détaillée et complète n'est pas là pour démontrer qu'il ne s'agit pas de lésions encéphaliques ou méningées.

§ 2. — *Diagnostic*

L'acidose infantile non diabétique, peut, lorsqu'elle prend la forme léthargique que nous venons de décrire, être confondue avec toutes les affections, nerveuses ou autres, accompagnées de prostration ou de somnolence. La différenciation sera naturellement plus difficile, si l'acidose vient compliquer une maladie fébrile intercurrente, et il peut être très délicat, même quand on a l'attention attirée sur ce point de faire le départ entre les

phénomènes nerveux d'origine toxique et un coma ou un délire fébrile, surtout quand ceux-ci produisent une élimination importante d'acides cétoniques.

A cet égard une remarque s'impose. On ne doit conclure à une acidose primitive, avec le pronostic favorable qu'elle comporte, qu'en présence d'un syndrome acétonémique bien caractérisé, avec forte imprégnation de l'haleine et contrôle chimique attestant une excrétion massive de corps cétoniques. Dans le cas contraire, on s'exposerait à méconnaître une affection grave telle que la méningite tuberculeuse.

Il est à peine besoin de dire que l'erreur inverse est infiniment plus fréquente et que la *méningite bacillaire*, en raison de sa redoutable fréquence au cours de la seconde enfance et de son évolution fatale se présente le plus souvent à l'esprit du praticien, en face, du syndrome esquissé plus haut.

Mais dans la méningite, le début est lent, progressif, précédé d'une phase d'amaigrissements et de troubles du caractère dont on trouve des traces à l'interrogatoire des parents. De plus l'allure clinique est généralement bien différente ; l'existence de symptômes somatiques signe le caractère lésionnel de la maladie.

Comme nous l'avons vu, le Kernig, la raie méningée, les contractures avec attitude en chien de fusil, la photophobie, les troubles pupillaires et les modifications des réflexes sont absents du tableau du méningisme acétonémique.

On ne se hâtera pas trop cependant d'éliminer la méningite tuberculeuse qui peut prendre au début le mas-

que d'une crise de vomissements acétonémiques (1). De même l'existence de crises analogues dans les antécédents du malade ne permet pas de l'écarter absolument (Hutinel).

Une acidose fruste symptomatique peut se voir au cours de la méningite tuberculeuse. Nous en publions un cas avec présence d'acétone dans le liquide céphalo-rachidien. Elle nous a paru moins fréquente qu'à l'auteur italien Genoese (2) qui l'a trouvée 20 fois sur 23 malades examinés.

Il est, en tous cas, certain que le syndrome d'acidose complet avec acétonurie abondante et surtout odeur chloroformique de l'haleine (Hutinel) ne se rencontre qu'exceptionnellement au cours de la méningite tuberculeuse.

La ponction lombaire complétée par les examens cytologique et chimique du liquide recueilli, fournit enfin un moyen de diagnostic précieux qui permet de distinguer de l'acidose émetisante et somnolente les *épisodes méningés de la syphilis*. Comme dans la granulie méningée, on trouve alors de la lymphocytose céphalo-rachidienne à la cellule de Nageotte et à l'analyse chimique hyperalbuminose et hypoglycorachie. La réaction de Wassermann du liquide céphalo-rachidien sera aussi utilisée si l'on a des raisons de penser à la spécificité.

Les *méningites suppurées* : -otitique, pneumococcique

(1) MÉRY, GUILLEMOT, GENÉVRIER : Pratique des maladies des enfants ; MARFAN : Les vomissements périodiques avec acétonémie, Paris 1921.

(2) G. GENOESE : Sur la fréquence de l'acétone dans le liquide céphalo-rachidien au cours des méningites tuberculeuses. *Pediatrics* (15 mai 1920).

et surtout cérébro-spinale peuvent aussi donner lieu à un degré léger d'acétonurie. Nous en transcrivons plus loin deux observations typiques. Mais, de même que dans la tuberculose méningée, l'absence ou la faible intensité de l'odeur de l'haleine peut être notée. De plus, les signes positifs de réaction méningée sont très nets : céphalagie, rachialgie, raideur de la nuque et de la colonne vertébrale, symptômes oculaires. La ponction lombaire lèvera tous les doutes en donnant issue à un liquide riche en polynucléaires ou franchement purulent.

Comme dans les méningites, l'acétonémie peut survenir à titre épisodique au cours des *encéphalites aiguës* secondaires aux maladies infectieuses de l'enfance et dans l'encéphalite léthargique (1). Outre qu'il s'agit là d'un fait assez rare et que l'acidose n'est jamais très marquée, on trouvera à l'examen du malade des signes physiques non douteux, comme les phénomènes paralytiques, hémi ou monoplégies, les paralysies oculaires, les troubles des réflexes.

Parmi les différentes causes de *comas toxiques*, on songera surtout, chez l'enfant, aux narcotiques, à l'urémie et à l'acidose diabétique.

Les *opiacés* donnés même à faible dose chez les très jeunes enfants sont parfois à l'origine d'un état de somnolence pouvant se prolonger plusieurs jours. La codéine elle-même considérée classiquement comme inoffensive aux doses thérapeutiques chez les enfants n'est pas toujours exempte de dangers (2).

(1) Cf Chap. II. Observations de MANTOUX et BABONNEIX et BLECHMANN.

(2) MOURIQUAND et CARNET, *Journal de Méd. de Lyon*, 25 janvier 1921.

Outre les anamnétiques d'absorption médicamenteuse intentionnelle ou accidentelle, on aura, comme signes propres à cette variété d'empoisonnement : le myosis, le ralentissement respiratoire et les plaques cyaniques de la peau.

Le *coma urémique* survenant chez un jeune malade depuis longtemps hospitalisé ou traité pour une néphrite azotémique, ne laisse pas en général place au doute. Il n'en est pas de même quand il survient à la suite d'ingestion massive de substances toxiques, comme les sels mercuriels, le phosphore ou dans l'anurie scarlatineuse.

Mais les urines, dans ces cas, sont, ou supprimées ou rares et fortement albumineuses. Le rétrécissement des pupilles attire l'attention et les convulsions s'observent fréquemment. Enfin la note clinique générale est très grave et l'affection évolue rapidement, en quelques jours, vers son dénouement fatal, dans un coma de plus en plus profond.

Le *diabète infantile à la période comateuse* mérite d'être longuement discuté. On sait qu'il est beaucoup plus rare que chez l'adulte (1 pour 100 environ) mais que son pronostic est extrêmement rapide à bref délai et qu'il marche rapidement en quelques mois, vers le coma terminal avec acidose.

La recherche et l'étude des antécédents pathologiques ne suffit pas toujours à trancher la question. Charcot insistait déjà sur la parenté morbide existant entre le diabète et la diathèse arthritique. Il n'est pas rare d'observer dans la même famille des diabétiques et des goutteux. L'existence de vomissements acétonémiques dans l'anam-

nèse n'est pas suffisante non plus pour éliminer absolument le diabète.

Nous en dirons autant au sujet de la constatation antérieure d'une glycosurie. Une des observations publiées à la fin de ce volume et dûe à l'obligeance de M. Blanc-Perduet (1) est extrêmement intéressante à ce point de vue. Elle doit sans doute être interprétée comme une acidose bénigne à forme somnolente superposée à un cas de glycosurie intermittente fonctionnelle décrite par M. Roque sous le nom de « Glycosurie arthritique héréditaire des jeunes sujets » (2). On voit par cet exemple typique qu'il ne faut pas se presser de conclure au diabète avec acétonémie, fatal à brève échéance sur le vu d'une seule analyse d'urines concluant à la melliturie.

Le dosage du sucre urinaire mérite d'abord de retenir notre attention. Les glycosuries non diabétiques sont d'un taux généralement faible : 15 à 25 gr. pour l'urine de 24 heures, compte tenu du sucre non réducteur.

De plus et c'est là un point essentiel, elles sont variables et transitoires, apparaissant et disparaissant sans cause, en dehors de toute influence de traitement ou de régime. Etant donné le caractère rapidement progressif du diabète chez l'enfant, cette différence est donc des plus importantes, encore que la quantité de sucre éliminée puisse s'abaisser à la période de coma.

On voit par là qu'il y a intérêt dans certains cas, à ne pas prononcer trop tôt le mot de coma diabétique en

(1) Cf chap. Obs. n° XIX.

(2) G. ROQUE : Les glycosuries non diabétiques, Paris Baillières 1899.

présence d'un enfant acidotique chez qui un examen d'urines antérieur a révélé de la glycosurie.

On ne le fera qu'en connaissance de cause, chez un malade qu'on aura pu suivre, où le sucre urinaire se sera montré de façon constante et certaine, à doses croissantes, enfin quand on aura la notion de troubles fonctionnels, polyurie et exagération de l'appétit, ayant progressé en même temps que s'altérerait la santé générale.

§ 3. — *Traitement curatif et préventif*

La bénignité de l'acétonémie à forme léthargique est telle qu'elle guérit presque toujours spontanément et dans un court délai. Néanmoins, le diagnostic une fois posé, on ne négligera pas de lui opposer la thérapeutique anti-acide dont les ressources sont actuellement assez variées.

Les *médications symptomatiques* rendront des services en cas de vomissements persistants, de constipation, de somnolence profonde.

Contre les premiers, on utilisera avec avantage les boissons glacées (Eau de Vichy-Célestins, eau sucrée, champagne frappé) données par cuillerées à café ou la potion de Rivière.

On combattra la constipation et on assurera la régularité des selles par des lavements huileux ou glycerinés. Pour lutter contre la torpeur, on mettra une vessie de glace sur la tête et on prescrira des boissons stimulantes : café, thé au rhum, potions alcoolisées.

En cas d'adynamie extrême, avec dépression cardio-vasculaire, on aura recours aux injections d'huile camphrée

répétées, de 2 à 5 cms. par jour selon l'âge.

Comme dans toute intoxication, le *traitement causal* a pour but d'éliminer le poison et de le neutraliser dans l'organisme.

Pour répondre à la première indication, l'enfant sera mis à la diète hydrique rigoureuse, pendant les premiers jours; puis au régime lacté, en ayant soin que le lait soit bien écrémé et privé de tous ses éléments gras.

Les antidotes de l'acidose se rangent naturellement en deux groupes : les *alcalins* et les *aliments anticétogènes*.

Toutes les fois que l'estomac du petit malade sera tolérant et que son état général le permettra, on lui fera prendre de l'eau sucrée. Dans le cas contraire on administrera sous forme de lavements quotidien une solution glucosée isotonique :

Glucose cristallisé pur.....	47 grammes
Eau distillée.....	1.000 grammes

Ce sérum glucosé peut également être prescrit par la voie hypodermique.

Dès le début des accidents, on se préoccupera de neutraliser, dans la mesure du possible, les substances acides produites en excès dans l'organisme.

Le bicarbonate de soude est considéré depuis longtemps et à juste titre comme l'alcalin type. Marfan conseille d'en donner par voie buccale, malgré les vomissements, 0 gr. 20 à 0 gr. 50 chaque demie-heure dans de l'eau sucrée. On peut également l'administrer en lavement à la dose de 2 gr. 50, associé au benzoate de soude 0 gr. 50.

Les injections bicarbonatées intraveineuses, préconisées

par R. Lépine, dans le coma diabétique, ne seront pas employées en général, à cause du pronostic favorable.

Chez les enfants sujets aux crises d'acidose avec somnolence, on cherchera à prévenir le retour des accès par une bonne *hygiène générale et alimentaire*. La vie en plein air, les exercices favorisant les échanges seront recommandés pour obvier aux effets de la constitution arthritique. Inversement on déconseillera les études trop poussées et les excès de travail cérébral.

Le régime des jeunes sujets doit être judicieusement réglementé et comprendre avec prédominance les aliments riches en hydrocarbonés : féculents, pâtes, légumes verts, fruits frais. Les albumines surtout animales seront données en petite quantité : viandes rôties ou grillées, œufs, un par jour au maximum. Le beurre, les gâteaux, les conserves, la charcuterie doivent être rigoureusement prohibés et en général tous les aliments gras.

On s'abstiendra de donner aux enfants les boissons excitantes pour les nerfs : café, thé, vin ou bière. De temps à autre et au moins une fois par mois on fera faire à l'enfant une *cure alcaline* en mélangeant à l'eau de boisson une pincée de bicarbonate pendant huit ou dix jours ou en lui substituant une eau minérale alcaline naturelle (Vichy, Vals, Pougues).

Une saison à Vichy sera enfin indiquée chaque fois que les circonstances le permettront.

OBSERVATIONS

PREMIERE PARTIE

Acétonurie et acétorachie au cours des méningites

OBS. I. — Méningite cérébro-spinale. — Acétonurie. — Mort.

J. RENAULT : Communication à la Société médicale
des Hôpitaux de Paris ; 14 novembre 1902.

C. NICOLAS : De quelques cas d'acétonurie chez des enfants
(Thèse Paris 1903).

Le 8 juillet 1902, la jeune Marguerite P..., âgée de 12 ans $\frac{1}{2}$, entre dans le service parce que, depuis quelques jours, elle est constipée et que, depuis une quinzaine, elle souffre de la tête et vomit presque quotidiennement.

Il n'y a pas d'antécédents héréditaires. L'enfant n'a eu que la rougeole comme maladie antérieure.

Deux mois avant son entrée à l'hôpital, elle a été prise d'une crampe (dit-elle) très douloureuse dans le bras gauche, accompagnée de contracture des doigts en flexion. On l'électrisait à la Salpêtrière.

A son entrée, le bras gauche est encore sensible, douloureux, sans contracture, sans diminution de la force musculaire ; mais la céphalée et les vomissements persistent.

Le 9 juillet, 15 gr. de sulfate de magnésie, administrés pour combattre la constipation, produisent une selle. On constate que l'appareil respiratoire et le cœur sont indemnes. Mais le mal de tête continue et, dans la nuit précédente, la petite

malade a eu un vomissement verdâtre et sans effort.

Les 10 et 11 juillet, la malade n'a pas de selle, et de ce jour ne va plus à la garde-robe qu'à l'aide de lavements.

Elle se plaint aussi du bras gauche et comme ces douleurs semblent siéger surtout aux articulations, on lui donne trois fois 1 gr. d'aspirine. La douleur disparaît complètement.

Dès le 10, on pouvait constater un peu de raideur de la nuque et un certain degré de Kernig, sans que le ventre fut ni ballonné ni rétracté.

L'urine émise ce jour-là fut examinée par M. Maheu, pharmacien de service, qui transmet les résultats suivants :

Aspect, trouble ; réaction, acide.

Densité, 1,020.

Acétone, en quantité notable.

Sucre et albuminerie, néant.

Quantité d'urine, normale.

Le 12, la malade a un nouveau vomissement verdâtre, ne renfermant pas d'aliments.

Le 13, la céphalée continue ; on ne trouve pas de signes oculaires mais la raideur de la nuque est très prononcée et la flexion de la tête très douloureuse. Le signe de Kernig est très net et sa recherche pénible pour la petite malade. La raie vasomotrice est prononcée et longtemps persistante. Le ventre est souple, mais on constate du gargouillement dans les deux fossés iliaques, à droite surtout. La langue est saburrale.

L'enfant urine abondamment et ce liquide donne la même analyse que précédemment.

Le 14 juillet, malgré un second purgatif, on n'obtient de selle qu'à l'aide d'un lavement. Dans la nuit, la malade a eu de nouveau un vomissement verdâtre mélangé de lait à demi digéré. La céphalée continue et s'accompagne de photophobie. L'enfant est couchée en chien de fusil. Il y a de la mydriase des pupilles qui réagissent encore à la lumière. L'enfant n'a pas de délire.

Les 15 et 16, les symptômes sont les mêmes. Céphalée continue. Signe de Kernig et raideur de la nuque de plus en plus marqués. Peau très vasomotrice. Pommettes rouges. Langue saburrale. Vomissements verdâtres quotidiens. Cons-

tipation. Le ventre n'est ni ballonné ni rétracté. La fosse iliaque droite est libre et souple. A gauche, on constate un peu d'empatement et de tension de la paroi.

La zone de matité de la rate et du foie sont normales.

Le pouls est à 104, les mouvements respiratoires à 28 par minute.

La température, qui avait oscillé jusqu'au 14 juillet autour de 38°, est alors à 39° et s'y maintiendra jusqu'au 21.

Dans l'après-midi du 16, une ponction lombaire retire 15 cc. de liquide céphalo-rachidien. Ce liquide est louche et renferme de nombreux lymphocytes.

Le 17, amélioration apparente, diminution de la céphalée et de la raideur de la nuque. Les vomissements ne sont plus verdâtres, mais seulement alimentaires (lait).

Le 18, la céphalée a disparu complètement et la malade a l'aspect souriant. Elle accueille M. le Dr Renault par ces mots : « Je vais très bien ». En effet, elle n'a pas vomi depuis la veille, mais le signe de Kernig persiste et la raie vasomotrice est encore très prononcée.

19 et 20 juillet. La céphalée commence à se faire de nouveau sentir. Cependant, l'apparence générale est bonne ; l'enfant, un peu amaigri, ne vomit plus. Les urines contiennent toujours de l'acétone.

Le 21 juillet. Paralyse du facial inférieur droit. L'enfant, depuis la veille au soir refuse de parler et la raideur de la nuque est de nouveau très accentuée.

L'enfant a de l'incontinence d'urine, mais ne va pas à la selle. Son pouls est irrégulier.

Le 22 juillet. L'enfant s'amaigrit à vue d'œil. Elle refuse de répondre et de se prêter à l'examen. Depuis la veille au soir, elle a du délire et des phobies. Elle a eu un vomissement léger. C'est à grand-peine qu'un lavement détermine une selle.

Son pouls est très irrégulier. La température tombe brusquement de 39°4 à 36°6. La période de délire fait place à de la somnolence. Elle présente alors du strabisme. La raie vasomotrice est très large et longtemps persistante. Son ventre est excavé en bateau. Elle présente du mâchonnement. Sa respiration est très irrégulière. Son pouls, très inégal, bat,

tantôt à 60,0, tantôt à 100. Elle a de la peine à déglutir le lait et sa salive.

A partir du 23, l'enfant ne vomit plus et elle a spontanément deux ou trois selles par jour ; mais les pupilles ne réagissent plus à la lumière et tous les autres symptômes persistent. Le pouls, irrégulier, devient de plus en plus rapide.

La fièvre oscille autour de 37° jusqu'au 25.

Du 25 au 27, la fièvre monte régulièrement et sans arrêt en 48 heures, de 36°8 à 41°2, et la petite malade passe dans la nuit du 27 au 28.

A l'autopsie, nous trouvons une granulie généralisée aux poumons, au péritoine, aux méninges ; des fausses membranes nombreuses à la face inférieure du cerveau.

Au niveau de la zone rolandique droite, un tubercule de la grosseur d'un pois affleure la surface.

Il existe sur la face supérieure du cervelet, sur la ligne médiane, un autre tubercule de la grosseur d'une noisette.

Obs. II. — Méningite à pneumocoques. — Acétonurie. — Mort.

E. CÉARD : Essai sur les vomissements avec acétonémie.

Th. Paris, 17 mars 1904 (Coniby)

Méningite à pneumocoques chez une fillette de trois ans.
Acétonurie.

Diarrhée.

Vomissements.

Guérison.

Puis nouvelle entrée à l'hôpital quelques semaines plus tard avec nouveaux symptômes méningitiques.

Constipation.

Vomissements fréquents.

Acétonurie persistante.

Mort sans autopsie.

OBS. III. — Méningite cérébro-spinale. Diacéturie.

Mlle GOLDCHEIN : Recherches sur l'acétylacéturie.

(Thèse pour le doct. de l'Un. de Paris 1915)

M. Salvy, 28 ans, entré le 22 mai, avec le diagnostic d'oreillons.

Raideur de la nuque. Kernig.

Vomissements pendant trois jours.

Céphalalgie. Rachialgie. Hyperesthésie cutanée.

Constipation, fièvre 38°5.

Grosses parotides. Ganglions inguinaux, cervicaux, épitrochléens.

Réaction de Gerhardts dans l'urine positive à l'entrée. Le lendemain : traitement sérothérapique.

Réaction de Gerhardts moins nette.

Le surlendemain : réaction de Gerhardts négative.

OBS. IV (Inédite).

Méningite tuberculeuse. — Acétorachie. — Granulie pulmonaire et méningée à l'autopsie

P... Madeleine, âgée de 8 ans. Entre dans le service de M. le Professeur Mouriquand, le 29 septembre 1920.

L'enfant est malade depuis huit jours. L'affection a débuté par un mal de tête et de la fièvre.

Antécédents héréditaires : Mère en bonne santé ; père tué à la guerre ; bonne santé antérieure. La mère n'a pas eu de fausse couche ; deux enfants, la malade et une enfant de six ans atteinte de coxalgie.

Antécédents personnels : L'enfant n'a eu comme affection antérieure que la rougeole, suivie des oreillons. Pas d'adénites. Il a deux mois, point de côté accompagné d'une forte fièvre : huit jours de lit avec 39° de température. Diagnostic posé : embarras gastrique. L'enfant s'est bien rétablie.

L'affection actuelle a débuté le 21 septembre par de la fièvre (39°) et un fort mal de tête. L'enfant se plaignait du front et de la tête, ne paraissait pas raide. Elle a vomi deux jours, le 25 et le 26. Constipation depuis huit jours. La malade pouvait dormir et boire du lait. Pas de paralysies oculaires perçues par les parents. Photophobie marquée.

Le 30 septembre. A l'examen : couchée en chien de fusil. Se plaint de la lumière du jour. Répond bien aux questions. Dit souffrir de la tête : front et nuque surtout.

On note : Raideur de la nuque peu accentuée ; la malade fléchit encore la tête, mais ne peut atteindre le sternum. La flexion forcée est douloureuse et provoque du fléchissement des membres inférieurs.

Kernig net.

Réflexes rotuliens normaux.

Yeux : Pas de paralysie oculaire ; pas d'inégalité pupillaire ; réactions pupillaires normales.

Abdomen : Pas de rate. Foie déborde d'un travers de doigt. Abdomen légèrement rétracté.

La raie méningitique est facilement obtenue. Le Brudzinski est positif.

Poumons : Rien à signaler.

Cœur : Rien à signaler.

Pas de ganglions perceptible. Pas d'odeur d'acétone.

Urines : ni sucre ni albumine.

Ponction lombaire faite le 29 septembre par M. Pehu : liquide limpide. Examen cytologique de ce liquide (30 septembre) : Globules rouges assez nombreux. Quelques rares lymphocytes : 1 tous les 10 champs. Pas de polynucléaires.

(L'examen du liquide fourni par la ponction du Dr Pehu a donné les mêmes résultats, les globules rouges en moins).

Analyse chimique du liquide céphalorachidien : Gros disque d'albumine. Traces de sucre.

Cuti-réaction négative

Le 5 octobre. Diazoréaction négative. La fièvre reste aux environs de 39° ; pouls à 100.

Ponction lombaire : liquide goutte à goutte.

Analyse du liquide : Pas d'éléments cellulaires après centrifugation prolongée.

Gros disque d'albumine ; traces de sucre.

Le 6 octobre. Ponction lombaire entre la 3^e et 4^e lombaire, un espace au-dessus des autres ponctions. Le liquide a coulé en jet et on en a retiré très facilement 15 cm 5 environ.

Cytologie : très nombreux lymphocytes.

Analyse chimique : Gros disque d'albumine. Disparition à peu près complète du sucre.

Réaction de l'acétone extrêmement faible (à la limite de la sensibilité du réactif) mais caractéristique.

Mort le 7 octobre, sans phénomènes nouveaux. La malade a beaucoup crié la dernière nuit. Fièvre : $40^{\circ}4$ n = 170.

Autopsie le 9 octobre 1920.

A l'ouverture du thorax, pas de liquide dans les plèvres.

Les deux poumons sont criblés de granulations blanchâtres. Il s'agit manifestement d'une granulie.

Ganglions trachéobronchiques un peu augmentés de volume.

Cœur et péricarde : normaux, sans granulations.

Le foie, la rate (hypertrophiée) les intestins ne renferment pas de granulations.

Système nerveux.

Moëlle : Il s'écoule une assez grande quantité de liquide à l'ouverture de la dure-mère. Pas de granulations visibles. On ne trouve nulle part de cloisonnement des espaces sous arachnoïdien, notamment au niveau des ponctions. Le renflement lombaire de la moëlle paraît assez accusé.

Cerveau : Peu de granulations visibles ; mais la méningite est nette. On trouve, au niveau de la base des exsudats fibrineux et quelques granulations, le long des sylviennes, surtout à gauche.

DEUXIEME PARTIE

Acidose et encéphalites

OBS. V. — Encéphalite léthargique avec présence d'acétone dans le liquide céphalo-rachidien. — Guérison.

Cas du D^r Ch. MANTOUX (de Cannes), présenté par A. SIREDEY, Soc. méd. des Hôp. de Paris, séance du 21 mai 1920.

Somnolence relative allant parfois jusqu'à la perte de connaissance complète.

Etat catatonique très accentué.

Abolition des réflexes patellaires.

Absence de symptômes de réaction méningée.

Pas de troubles oculaires ou sensitifs.

Pas de raideur de la nuque ou de Kernig.

Sphincters intacts.

Réflexes cutanés normaux.

La température atteint 39°1, puis redescend.

Ponction lombaire : Liquide clair, non hypertendu.

Pas de réaction cellulaire.

Eléments normaux en quantité habituelle.

Présence de traces nettes d'acétone et d'acides aminés.

Durée : 22 décembre 1919 - 9 janvier 1920. Guérison sans séquelles.

OBS. VI.— Vomissements acétonémiques et encéphalite aiguë.

L. BABONNEIX et G. Blechmann, Soc. méd. des Hôp. de Paris, 30 mai 1913.

X..., 9 ans $\frac{1}{2}$.

A. H. Neuroarthritisme.

A. P. Entérite mucomembraneuse. Adénoïdes. Obésité, Lymphatisme. Urines très uratiques.

Le 23 janvier. Vient consulter pour malaises.

Régime excluant les graisses et acides ; Alcalins ; Extrait thyroïdien à faible dose.

Le 14 février. Vomissements, odeur acétonique de l'haleine.

Le 20 février. Hémiplégie droite spasmodique.

Abolition de la conscience. Cheyne. Stokes. Pouls à 60.

On pense à une hémorragie méningée.

Disparition complète de ces troubles en 1 h. $\frac{1}{2}$.

Le 21 février. Les vomissements continuent.

Analyse d'urine : 0 gr. 51 acétone.

1 gr. 00 acide bêta oxybutyrique.

Quantités appréciables d'acide diacétique.

Le 22 février. Reproduction de l'hémiplégie.

Babinski unilatéral, mais abolition des réflexes. Raie méningée. Obnubilation.

Ponction lombaire : Rares éléments. Wassermann négatif.

Disparition de l'hémiplégie 2 heures après.

Le 23 février. Le pouls reste à 70. Céphalée. Vomissements abondants et légèrement sanglants.

Réaction de Gerhardt positive dans l'urine. Créatine.

Le 2 février. Fièvre, 39° ; p = 84. Constipation. Vomissements moins abondants.

Le 26 février. Détente générale des symptômes somatiques et psychiques. L'enfant se plaint toujours de la tête.

Le 27 février. Aggravation : Prostration. Hémiplégie droite flasque. Tête ballante. Babinski. Raie méningée. Irrégularités respiratoires.

Le 28 février. Coma. Bronchopneumonie terminale.

Malgré l'absence d'autopsie, ne permettant pas d'éliminer un néoplasme cérébral, les auteurs sont d'avis de chercher l'origine de ces accidents d'encéphalite aiguë dans une intoxication ayant succédé aux troubles du métabolisme nutritif.

TROISIEME PARTIE

Cas d'acétonémie non diabétique infantile avec syndrome méningé ou somnolence. Acidose léthargique.

OBS. VI. — In Thèse Céard (Paris. 1904).

Ch... Yvonne, née le 25 août 1901, entrée le 22 décembre 1903.

Brusquement prise de convulsions à 4 heures du soir, durée 10 minutes, avec dyspnée marquée, agitation, épistaxis. Diarrhée verte. Respiration soufflante au sommet et dans l'aisselle gauche.

Raie méningitique nette, raideur de la nuque, pas de Kernig.

Bain à 39°. Diète hydrique. Lavage d'intestin.

Le 23 décembre : R = 28 P = 128.

Raideur de la nuque. Souffle et gros râles au sommet droit. Deux selles vertes glaireuses. Fièvre 38°6 ; 38°2. Lait coupé. K Br 0 gr. 50. Lavage d'intestin.

Le 24 décembre. Ponction lombaire. Liquide clair, en jet. Pas d'éléments. Réaction de Legal positive.

Sortie le 26 décembre.

OBS. VII. — In thèse Céard.

B... Gabriel, né le 14 août 1902, entré le 26 décembre avec vomissements. Lavage d'estomac.

Le 27 décembre. Otite droite, vomissements, deux selles ordinaires. Lait coupé.

Le 28 décembre. Une selle ordinaire, une en diarrhée.

Fièvre, 38° ; 37°5. Vomissements incoercibles.

Raideur de la nuque. Pas de raie méningitique. pouls inégal à 120.

120.

Ponction lombaire : liquide clair, sortant rapidement ; pas de leucocytes.

Cris continuel, agitation.

Le 29 décembre. Raideur de la nuque très marquée. Pas de Kernig.

L'enfant vomit immédiatement tout ce qu'il prend. Ventre un peu ballonné. Une selle liquide. Fièvre 38°5 ; 37°7 ; K Br 0 gr. 40.

Le 30 décembre. Deux selles mélangées vertes. Fièvre 38°4 ; 39°4.

Eau et thé. K Br 0 gr. 40. Lavage d'intestin.

Plus de vomissements. Acétonurie.

Le 31 décembre. Ponction lombaire : pas de leucocytes.

Deux selles mélangées K Br 0 gr. 40. Eau d'orge. Képhyr, une cuillerée toutes les quatre heures.

Fièvre 39°4 ; 39°3.

Le 1^{er} janvier 1904. Raideur de la nuque. Vomissements. Trois selles vertes. Fièvre, 39°4 ; 38°5.

Le 2 janvier. Deux selles vertes. K Br 0 gr. 40. Eau d'orge. Pas de vomissements ni de convulsions. Cris continuel. Otite double.

Le 3 janvier. Fièvre 38°6 ; 39°2. Mort.

OBS. VIII. — In Thèse GUÉRIN, Paris 1905 (partielle).

O..., 9 ans (garçon), 4 juillet.

Depuis l'âge de trois mois, crises de vomissements avec mal de gorge ; fièvre montant à 39°. Mauvaise haleine : sent l'aigre, la pomme reinette, dit la mère.

A eu, vers cinq ans, un état général très grave qui fit craindre une méningite : dormait toujours, ne se réveillait que par les bains. Cet état très grave s'est terminé brusquement. Aussitôt la crise terminée, mange et digère tout, même les écrevisses.

Convulsions dans l'enfance.

Père éthylique, a eu dans l'enfance des crises de vomissements. Antécédents nerveux dans la ligne paternelle : grand-mère atteinte de mal comitial.

Agmygdalite lacunaire au moment de l'entrée.

Crises de vomissements avec odeur pomme reinette de

l'haleine le 31 juillet 1902, le 15 janvier et le 26 octobre 1903. Comme symptômes accompagnant la crise, on n'a noté qu'un gonflement prémonitoire des paupières et de la constipation.

Acétone : 2 cm 3 par litre.

Obs. IX-XV. — COMBY, Archives de médecine des enfants 1909.

« Les vomissements cycliques chez les enfants. »

(Obs. 6, Comby). — Fille de 9 ans. Vomissements cycliques revenant tous les quatre, cinq ou six mois, depuis l'âge de 4 ans.

Il y a un mois, on a parlé de *méningite* à l'occasion d'une crise.

Enfant nerveuse et constipée. Dilatation de l'estomac. Famille arthritique.

(Obs. 16). — Garçon de 7 ans. Vomissements cycliques sans fièvre.

On a pensé à une *méningite*.

Sensibilité à la pression au point de Mac-Burney. Appendicite chronique probable. Constipation. Poussées d'urticaire. Accidents analogues chez le père quand il était enfant.

(Obs. 42). — Fille de 6 ans. Hérité neuro-arthritique. Vomissements cycliques depuis trois ans, revenant tous les 1 ou 2 mois. Constipation. On a parlé de *méningite*, de migraine.

(Obs. 61). — Garçon de six ans et demi. Hérité neuro-arthritique. Entéocolite à 2 ans. Vomissements cycliques depuis un an. *Odeur thérébentinée de l'haleine*. Les vomissements qui durent depuis 48 heures sont bilieux. Fièvre vive (40°5).

On a parlé de *méningite*. Dilatation de l'estomac. Appendicite.

(Obs. 74). — Garçon de 5 ans. Hérité neuro-arthritique. Vomissements cycliques depuis l'âge de quinze mois, durant 3 ou 4 jours, revenant 2 fois par an.

On a parlé de *méningite*. Appendicite.

(Obs. 76. — Garçon de 11 ans. Père migraineux.
Vomissements cycliques avec céphalée depuis trois ans. On
a parlé de *méningite*. Rechute tous les 4 ou 5 mois.
Subictère, on incrimine le foie. *Odeur d'acétone*.
Appendicite opérée par Témoin en 1907.
Retour des vomissements cycliques avec migraine 6^e mois
après

(Obs. 78). — Garçon de 8 ans. Vomissements cycliques
depuis trois ans durant parfois 8 jours.
On a parlé de *méningite*. Hérité neuro-arthritique.

OBS. XVI (M. MOURIQUAND)

Un père inquiet nous prie de passer d'urgence voir son
enfant qui présente des symptômes de *méningite* et qui sem-
ble être tombé dans le coma.

Nous nous rendons de suite auprès du malade qui est
immobile dans son lit, en pleine torpeur. Il dort depuis la
veille, sans arrêt. On peut, par des appels réitérés, et en le
secouant, le faire un moment sortir de son sommeil, on peut
même lui faire absorber un peu de boisson, mais il se ren-
dort bientôt. La respiration est lente, profonde, ne présente
aucun type spécial. Le cœur bat normalement. L'abdomen
est rétracté.

En présence du soupçon *méningitique*, le système nerveux
de l'enfant est examiné minutieusement : on ne trouve ni rai-
deur de la nuque, ni de la colonne vertébrale. Le Kernig, le
Brudzinski sont négatifs. Pas de raie *méningitique*. Pupilles
normales, peut-être un peu dilatées, réagissant bien à la
lumière. Pas de photophobie, pas de fièvre. On a d'ailleurs
été frappé en pénétrant dans la chambre par une forte odeur
pomme reinette, acétonique. Cette odeur est particulière-
ment nette lorsqu'on approche l'enfant ou qu'on se penche
sur lui. L'interrogatoire des parents apprend que, pendant
les 24 heures qui ont précédé l'enfant a présenté des vomis-
sements répétés avec une intolérance gastrique absolue,
même pour de petites quantités de liquide, et qu'il a eu anté-

rieurement des crises de vomissements accompagnées ou non d'un peu de somnolence. L'absence de signes méningés, l'odeur acétonique très marquée, les anamnestiques nous font incliner vers le diagnostic d'acidose (non diabétique : pas de sucre dans l'urine), à forme léthargique.

Le lendemain, la somnolence disparaît, l'enfant se lève ; il est guéri le surlendemain.

Il s'est évidemment agi dans cas d'intoxication du type acétonémique ayant évolué en deux phases distinctes : une première phase de vomissements dont la famille ne faisait même pas mention, dominée qu'elle était par l'idée de méningite ; cette phase gastrique avait été suivie d'une torpeur profonde, d'un véritable état léthargique, voisin du coma.

OBS. XVII (M. MOURIQUAND).

Un enfant de 12 ans présente, depuis huit jours environ, une température entre 39° et 40°.

Progressivement s'installe chez lui une somnolence qui s'accroît de jour en jour pour aboutir à une torpeur profonde, à une véritable léthargie, dont on le retire avec peine, et dans laquelle il retombe au bout de quelques instants d'état « vigile ». On s'inquiète, la mère parle de méningite et communique son angoisse au médecin traitant.

L'un de nous appelé, trouve en effet le malade dans un état de somnolence profonde, sans respiration spéciale. La température est à 40°, la rate est hypertrophiée, les taches rosées ne sont pas nettes.

L'examen du système nerveux est entièrement négatif au point de vue méninge : pas de Kernig, pas de raideur, réflexes patellaires atténués, pupilles un peu dilatées, à réactions normales.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

La méningite n'est pas probable, mais s'agit-il d'encéphalite ? Une forte odeur acétonique de l'haleine, l'état de somnolence spéciale dans laquelle est plongé le petit malade, incline vers l'idée d'acétonémie surajoutée à un état typhoïde.

Une forte médication alcaline dissipe en quelques jours les

symptômes nerveux alarmants, l'état typhoïdique persiste d'ailleurs et guérit ultérieurement.

Il paraît s'être agit dans ce cas d'acidose surajoutée à un état typhoïde relevant, sans doute, d'un trouble fonctionnel du foie si fréquent au cours de ces états.

Les circonstances ne nous ont pas permis malheureusement d'avoir plus de précisions (notamment chimiques) sur ce cas, mais le tableau clinique fut d'une netteté telle qu'il nous permit un diagnostic, que précisa l'évolution.

OBS. XVIII (M. MOURIQUAND).

Un garçon de dix ans est pris brusquement d'une fièvre à 40° avec frissons, il tombe rapidement dans une torpeur profonde, au cours de laquelle apparaissent des phénomènes convulsifs de la face et des membres (surtout droits). Au cours des accès convulsifs, les pupilles sont dilatées.

Au bout de 24 heures, l'un de nous est appelé et trouve l'enfant dans une somnolence profonde, presque complètement comateuse. L'haleine présente une très forte odeur d'acétone. Les phénomènes méningés caractéristiques manquent.

En raison de la forte odeur acétonique (les urines ne pouvant être recueillies n'ont pu être examinées) nous atténuons un peu la gravité du pronostic, l'acidose pouvant s'accompagner d'accidents convulsifs.

Les jours suivants, l'enfant sort progressivement de son état léthargique. Les convulsions ne se renouvellent pas. La température persiste, quelques manifestations pulmonaires discrètes apparaissent. Vers le neuvième jour, la température tombe. Malgré l'absence de manifestations pulmonaires caractéristiques, le diagnostic de « pneumococcie » pouvait être porté.

Tout s'est évidemment passé dans ce cas, comme si une poussée encéphalitique avait eu lieu au cours d'une pneumonie, entraînant les accidents convulsifs signalés ; cependant, l'état de somnolence particulière, l'odeur acétonique très forte

nous a incliné vers le diagnostic d'acidose et vers un pronostic moins sombre qui s'est vérifié.

OBS. XIX. — (M. BLANC-PERDUCET)

Antécédents héréditaires : Grand-père gouteux ; père gouteux typique : a eu ces temps derniers une crise intestinale simulant l'appendicite et associée à une grosse décharge uratique (troubles intestinaux d'origine gouteuse). Pléthorique et obèse. Filette de 8 ans, présentant depuis l'âge de 6 ans des vomissements périodiques durant deux à cinq jours (intolérance gastrique absolue).

A la suite d'une de ces crises (fin 1919) : torpeur, respiration suspirieuse (grandes inspirations, Kussmaül). La somnolence léthargique a duré 36 heures. Haleine pomme reinette, acétonique.

Sensibilité hépatique vague. Urines : une fois, dans les urines du matin, réaction très nette du Fehling, indépendante de la présence d'urates en excès, cet excès n'existant pas. Donc *glycosurie* certaine.

Traitement : bicarbonate de soude.

Nouvelle crise en 1920 qui n'a pu être observée. Une analyse d'urines pratiquée en dehors de ces périodes n'a pas montré de sucre.

OBS. XX. — (M. MOURICUAND).

M... Edmonde Thérèse, 6 ans $\frac{1}{2}$, entre à la Charité le 12 septembre 1920 pour symptômes méningés.

Antécédents héréditaires : Père tué à la guerre ; bonne santé antérieure.

Mère : 36 ans, une bronchite à trois ans ; tous les automnes toussé beaucoup, crache, céphalée fréquente.

Six enfants : l'ainé (1909), mort à un mois ; deuxième et troisième fausses couches de 4 mois $\frac{1}{2}$ et 5 mois ; le quatrième mort-né ; la cinquième est la petite malade ; la

sixième, actuellement âgée de 3 ans $\frac{1}{2}$, est bien portante actuellement mais a eu une broncho-pneumonie à 1 an $\frac{1}{2}$.

A chaque grossesse, la mère perd ses cheveux, a des céphalées, des étourdissements. Hémorragies avant et après l'accouchement.

Antécédents personnels : Grossesse mal supportée ; céphalée, vomissements, chute des cheveux ; accouchement à terme à la Maternité de la Charité ; présentation du siège. La mère ne se rappelle ni le poids de l'enfant, ni celui du placenta.

Pas de maladies contagieuses dans l'enfance.

Jusqu'à trois ans, rien d'anormal. A ce moment (1917), apparaissent des phénomènes méningés : céphalée en casque, pulsation des fontanelles, vomissements. Les accidents auraient cédé en deux jours à la suite d'une très forte révulsion sur les pieds.

Depuis lors, jusqu'à ces derniers jours, M... allait bien. Mais les accidents ont subitement recommencé dans la nuit du 11 au 12 septembre. Légère diarrhée, vomissements très fréquents, abondants, céphalée, agitation nocturne sans délire. L'état reste tel le 12 et la malade entre à la Charité.

Le 13 septembre. A l'examen :

Enfant prostrée, couchée sur le dos. Pas d'attitude en chien de fusil, pas de plafonnement des yeux.

Pendant toute la journée d'hier, l'enfant s'est plaint de la tête, a vomi sans effort, a crié parfois. Ce matin, elle est abattue et ne se plaint pas.

Examen du système nerveux : Pas de raideur de la nuque ; la malade fléchit spontanément la tête. Pas de Brudzinsky.

Pas de Kernig : la malade étend spontanément la jambe sur la cuisse. Il n'y a aucune espèce de raideur. Les réflexes rotuliens sont légèrement exagérés. Il existe un certain degré d'hyperesthésie de la plante, suffisant pour gêner la recherche du Babinski, qui semble néanmoins en flexion. Pas de raie méningée, pas de signes pupillaires. Rien à signaler à l'examen des poumons et du cœur. Abdomen : pas de taches rosées. Pas d'adénopathies externes. Liquide céphalorachidien limpide, coulant goutte à goutte. *Forte odeur d'acétone de l'haleine.*

Urines troubles : ni sucre ni albumine.

Analyse du liquide C. R.

Pas de sucre. Albumine, disque moyen.

Pas d'éléments cellulaires.

Le 14 septembre. La malade va mieux. On lui a donné un lavement glycérimé et elle a été à la selle abondamment : matières dures.

Etat général meilleur. Répond quand on l'interroge. Abattement moins prononcé.

La température, qui était de 37°8 au moment de l'entrée, se maintiendra entre 37° et 37°5.

Diminution de l'odeur de l'haleine.

Analyse de l'urine du 14 septembre (M. Aubert) :

Pas d'albumine ;

Pas de sucre réducteur.

Acide acétylacétique	}	réaction faible.
Acétone		

L'acide oxybutyrique bêta n'a pas pu être recherché, en raison de la faible quantité d'urine et n'aurait pu s'y rencontrer qu'en très faible proportion (faible réaction de l'acétone).

Le 15 septembre. Etat général bon ; disparition presque complète de l'odeur de l'haleine.

Le 16 septembre. Analyse d'urines (M. Aubert).

Acide acétylacétique.	}	réaction assez forte.
Acétone.		

Liquide céphalo-rachidien.

Acétone : réaction de Legal extrêmement faible et presque insensible.

La faible quantité de liquide n'a pas permis la réaction de l'acide acétylacétique.

Sortie le 25 septembre : guérison.

CONCLUSIONS

I. — Les états d'acidose chez l'enfant peuvent s'observer en dehors du diabète, à la suite de crises de vomissements périodiques, et au cours d'infections diverses. Provenant d'un trouble passager du métabolisme des graisses et des albuminoïdes, ils indiquent un fléchissement fonctionnel de la cellule hépatique. Ils surviennent de préférence chez les fils d'arthritiques, prédisposés aux maladies de la nutrition.

II. — Des manifestations nerveuses font partie de ce syndrome et se produisent soit isolément comme conséquence des vomissements cycliques, soit surajoutées à un état infectieux. La somnolence tient parmi elles la première place et l'on peut isoler une forme léthargique de l'acidose infantile non diabétique.

Elle se caractérise outre un état soporeux plus ou moins prononcé, associé parfois à des convulsions ou du délire, par une odeur spéciale de l'haleine toujours très marquée et souvent perçue à distance et par l'absence habituelle des signes de réaction méningée et des paralysies.

III. — Les méthodes de laboratoire viennent en aide au diagnostic clinique en révélant dans l'urine et le liquide céphalorachidien la présence de quantités importantes de corps cétoniques. L'acétone sera mis en évidence par le procédé de Legal Bonnamour et l'acide diacétique par la réaction de Gerhard.

L'évolution est presque toujours favorable et la guérison complète survient en quelques jours mais laisse le malade exposé à des récidives.

IV. — L'acidose léthargique simule les méningites, surtout la méningite tuberculeuse et les encéphalites. Il faut y penser, mais se rappeler de plus qu'une acidose symptomatique due à l'inanition peut dans quelques cas compliquer les lésions méningo-encéphaliques. Le faible degré de cette acidose, l'existence de signes nerveux organiques, la marche de la maladie permettront de différencier ces affections.

V. — On songera aussi avant de porter le diagnostic d'acidose primitive à forme léthargique, à éliminer le coma dû aux intoxications et surtout le coma diabétique. Il importe, même quand la présence du sucre urinaire a été constatée, de songer à la possibilité d'un épisode acétonémique au cours d'une glycosurie fonctionnelle non diabétique.

VI. — On combattra l'acétonémie par un régime hydrocarboné et les lavements de glucose, l'intoxication acide par la médication alcaline à base de bicarbonate de soude.

Le traitement prophylactique comporte une hygiène générale destinée à agir sur le ralentissement de la nutrition et un régime alimentaire réduisant au minimum l'ingestion des graisses et des albumines surtout d'origine animale. On pourra y joindre une cure hydrominérale à Vichy.

Vu :

Le Président de la thèse,
MOURIQUAND.

Vu :

Le Doyen,
J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 7 mai 1921.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS. — Précis de chimie biologique.
- BAGINSKI. — Ueber Acetonurie bei Kindern. Arch. für Kinderheil-Runde, t. IX, 1887.
- BEAUVY. — Recherches cliniques sur l'acétonurie en dehors du diabète et de la puerpéralité. Thèse Paris 1904.
- BITH. — L'amino-acidurie. Thèse Paris 1913.
- BONNAMOUR ET IMBERT. — La recherche en clinique de l'acétone et de l'acide diacétique. *Presse Méd.*, 15 février 1913.
- CÉARD. — Essai sur les vomissements avec acétonémie. Thèse Paris 1904.
- CLOGNE. — Analyses de chimie biologique. Paris 1920.
- COMBY. — Traité des maladies de l'enfance. — Les vomissements cycliques chez les enfants. Archives de médecine des enfants 1909.
- GENOESE. — Sur la fréquence de l'acétone dans le liquide céphalorachidien au cours des méningites tuberculeuses. *La Pediatria* (Naples), 15 mai 1920.
- GOLDCHTEIN (Mlle). — Recherches sur l'acétylacéturie. Thèse pour le doctorat de l'Université de Paris 1915.
- GOUGET. — L'acidose et son évaluation clinique. *Presse Médicale*, 17 juin 1911.
- GUÉRIN. — Contribution à l'étude des vomissements avec acétonémie chez les enfants. Thèse Paris 1905.
- GUTHRIE. — Fatty acid intoxication in children. *British Medical Journal*, 17 octobre 1908.

HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique.

HUTINEL. — *Traité de Médecine infantile*, T. III, p. 281.

M. LABBÉ. — Le Diabète.

Le Diagnostic de l'acidose (en collab. avec H. Bith),
P. M., 21 déc. 1912. — Le syndrome d'acidose.
Journal de médecine et de chirurgie de Lucas-Cham-
pionnière, 10 septembre 1920.

LAMBLING. — Précis de biochimie.

LANZENBERG. — Ammoniaque et urée. Origines. Coefficient
d'acidose. Thèse Paris 1912.

LESAGE. — La méningite tuberculeuse. Paris 1919, p. 150.

LÉPINE (R.). — Le diabète sucré. Complications du diabète.
(Collection des Actualités médicales).

MAILLET. — Syndrome méningé et azotémie des nourrissons.
Thèse Paris 1913.

MARFAN. — Vomissements avec acétonémie. Archives Méd. des
Enfants, nov. 1901. — Vomissements périodiques avec
acétonémie. Archives Méd. des Enfants, janvier-
février 1921.

MAUBAN. — Contribution à l'étude de l'acétonurie au point de
vue clinique. Thèse Paris 1905.

L'acétonurie. Valeur séméiologique et traitement.
(Actualités médicales 1912).

MÉRY, GUILLEMOT, GENÉVRIER. — Pratique des maladies des
enfants, T. II.

MOULAÛ. — Contribution à l'étude des vomissements périodi-
ques chez les enfants. Thèse Paris, 3 juillet 1907.

MOURIQUAND. — L'acidose (*Revue Générale*). *Progrès médical*,
10 juin 1911.

MOURIQUAND ET CARNET. — L'acidose infantile (non diabétique)
à forme léthargique. *Journal de Médecine de Lyon*,
25 janvier 1921.

NIVIÈRE. — Les corps acétoniques et l'acétonurie. Thèse Lyon,
novembre 1911.

NICOLAS. — A propos de quelques cas d'acétonurie chez des enfants. Thèse Paris 1903.

ROQUE. — Les glycosuries non diabétiques (Actualités médicales).

RATHERY. — L'acidose. Sa signification clinique. Son intérêt au point de vue thérapeutique. *Journal de diététique*, 15 octobre 1912.

ROMME. — L'intoxication acide et la gastro-entérite chronique des nourrissons. *Presse Médicale*, 26 décembre 1903.

Rapports au XII^e Congrès français de médecine, Lyon 1912.
Esquisse de l'histoire du coma diabétique, R. LÉPINE.
— La chimie du coma diabétique, HUGOUNENQ ET MOREL. — Clinique et thérapeutique du coma diabétique, M. LABBÉ. — Histoire clinique et thérapeutique du coma diabétique, BLUM.

Société méd. des Hôpitaux de Paris (Bulletins et mémoires);
14 novembre 1902 : J. RENAULT.

24 mai 1912. — M. LABBÉ ET H. BITH. NETTER.

30 mai 1913. — BABONNEIX ET BLECHMANN.

15 mai 1914. — M. LABBÉ ET A. BAUMGARTNER, COMBY ET AUBERTIN.

9 juillet 1918. — M. LABBÉ.

21 mai 1920. — A. SIREDEY.

Société de biologie (Comptes rendus hebdomadaires).

DESGREZ ET SAGGIO 1907, t. LXIII, p. 288.

BONNAMOUR ET IMBERT, 30 juillet 1909.

FABRE ET CLOGNE, 1918.

Société de chirurgie.

MARQUIS, CLOGNE ET DIDIER, 10 juillet 1918.

SHAW. — Valeur de l'acidose dans certains états pathologiques. *Brit. méd. J.*, 22 mai 1920.

SOLEIS. — Les vomissements périodiques chez les enfants. Thèse Paris 1899.

VIOLLE. — Recherches expérimentales sur l'acidose. Pathogénie du coma diabétique. Thèse Paris 1910.

VON JAKSH. — Acétonurie et Diacéturie, Berlin 1895.

WEILL. — Précis de médecine infantile, t. I, p. 680.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CHAPITRE I. — Les états acétonémiques.....	9
CHAPITRE II. — Pathogénie de l'acidose.....	25
CHAPITRE III. — Etude clinique et thérapeutique des acci- dents nerveux de l'acidose en dehors du diabète. Aci- dose léthargique infantile.....	34
OBSERVATIONS.	48
CONCLUSIONS	66
BIBLIOGRAPHIE	69

